



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

Frecuencia de resistencia microbiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en  
pacientes hospitalizados. Hospital Vicente  
Corral Moscoso. Cuenca. 2014 - 2015.

Proyecto de investigación previa a la obtención del título de médico

**Autor:** Bueno Quizhpi Iván Marcelo

**Director:** Dr. Ochoa Muñoz Javier Fernando

**Asesor:** Dr. Pacheco Baculima Juan Pablo

Cuenca-Ecuador

2016



## RESUMEN

La frecuencia de infecciones causadas por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas ha ido aumentando progresivamente durante estos años, en Latinoamérica se han reportado cifras superiores al 32% y 58% para *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente, así mismo en Ecuador en el año 2009 el porcentaje de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación figuraba entre el 18-20% y para *K. pneumoniae* entre 42-48%, por esta razón es necesario que se dé seguimiento a esta problemática.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de resistencia bacteriana por  $\beta$ -lactamasas de Enterobacterias en pacientes hospitalizados en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca-Ecuador del año 2014-2015.

**Metodología:** estudio descriptivo retrospectivo que mediante la base de datos del área de microbiología del Hospital Vicente Corral Moscoso, la revisión de reportes de cultivos y antibiogramas de los pacientes hospitalizados entre Julio 2014 – Julio 2015. Se recolectó la información en formularios, se procesó los datos utilizando el programa SPSS V.16 mediante frecuencia absoluta, frecuencia específica y porcentajes, representados en tablas.

**Resultados:** Se procesaron 4638 cultivos, de los cuales 1144 (24,65%) reportaron Enterobacterias, de ellas 439 fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas (38,37%). *Escherichia coli* fue la especie predominante con 747 casos (65,30%) y 269 productores de  $\beta$ -lactamasas (61,28%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* con 177 casos (15,47%) y 84 productores de  $\beta$ -lactamasas (19,13%). La mayor cantidad de cepas  $\beta$ -lactamasas positivas fueron de Emergencia (37%) y Clínica (31%). Se observó una resistencia elevada a los Betalactamicos como ceftriaxona con 100%, para Quinolonas como ciprofloxacina hasta del 92% y una baja resistencia a Carbapenems, menor al 6%.

**Conclusiones:** *E. coli* presentó una mayor prevalencia seguido de *Klebsiella pneumoniae*, el mayor porcentaje cepas  $\beta$ -lactamasas (+) se aislaron en Emergencia, Antibioticos Betalactamicos presentaron una alta resistencia, los carbapenems mantuvieron una baja resistencia contra cepas  $\beta$ -lactamasas positivas.

**Palabras clave:** ENTEROBACTERIAS,  $\beta$ -LACTAMASAS, RESISTENCIA A BETALACTAMICOS.

## ABSTRACT

The frequency of infections caused by bacteria producing B-lactamases has grown steadily over the years, in Latin America have reported higher numbers of 32% and 58% for *E. coli* and *K. pneumoniae* , respectively, also in Ecuador in 2009 the percentage of *E. coli* resistance to third-generation cephalosporins was between 18-20% and *K. pneumoniae* strains between 42-48%, for this reason and antimicrobial resistance be one of the biggest public health problems worldwide, it is necessary to monitor this problem.

**Objective:** To determine the frequency of bacterial  $\beta$ -lactamases resistance of Enterobacteriaceae in patients hospitalized at the Vicente Corral Moscoso Hospital. Cuenca-Ecuador from 2014-2015.

**Methodology:** A retrospective descriptive study by database area of microbiology Vicente Corral Moscoso Hospital, review of reports of culture and sensitivity of hospitalized patients on July 2014 - July 2015. The information was collected in forms, were processed data using SPSS the V.16, using absolute frequency and percentages, which were represented in tables.

**Results:** 4638 crops were processed, of which 1144 (24.65%) reported Enterobacteriaceae, of which 439 were producing  $\beta$ -lactamases (38.37%). *Escherichia coli* was the predominant species with 747 cases (65.30) and 269  $\beta$ -lactamases producers (61.28%), followed by *Klebsiella pneumoniae* with 177 cases (15.47%) and 84  $\beta$ -lactamases producers (19.13%). Most positive strains come Emergency  $\beta$ -lactamases (37%) and clinical (31%). High resistance to beta-lactams such as ceftriaxone 100%, to quinolones such as ciprofloxacin of 92% and a low resistance to Carbapenems, less than 6% was observed.

**Conclusions:** *E. coli* has a higher prevalence followed by *Klebsiella pneumoniae*, the greater percentage of  $\beta$ -lactamases (+) strains were isolated in Emergency, Betalactam antibiotics have a high resistance, carbapenems are still the most active agents against  $\beta$ -lactamases (+) strains.

**Keywords:** ENTEROBACTERIACEAE,  $\beta$ -LACTAMASES, RESISTANCE TO BETA-LACTAMS.



## ÍNDICE

RESUMEN:.....	2
ABSTRACT.....	3
CAPÍTULO I .....	10
1.1    Introducción: .....	10
1.2    Planteamiento del problema: .....	10
1.3    Justificación: .....	12
CAPÍTULO II .....	13
2    Fundamento teórico .....	13
2.1    Definición .....	13
2.2    Epidemiología .....	13
2.3    Mecanismo de resistencia .....	15
2.3.1    Grupo 1: Cefalosporinas .....	16
2.3.2    Grupo 2: serina $\beta$ -lactamasas. ....	17
2.3.3    Grupo 3: MBL. ....	18
2.3.4    Grupo 4. ....	18
2.4    Concentración mínima inhibitoria .....	19
2.5    Métodos de sensibilidad antimicrobiana: .....	20
2.6    Métodos automáticos .....	21
CAPÍTULO III .....	22
3    OBJETIVOS.....	22
3.1    OBJETIVO GENERAL .....	22
3.2    OBJETIVOS ESPECIFICOS: .....	22
CAPÍTULO IV.....	23
4    DISEÑO METODOLÓGICO .....	23
4.1    Tipo de estudio .....	23
4.2    Área de estudio .....	23
4.3    Universo .....	23
4.4    Criterios de inclusión .....	23
4.5    Criterios de exclusión .....	24
4.6    Variables .....	24
4.7    Operacionalización de las variables .....	24



4.8 Métodos .....	26
4.9 Técnicas e instrumentos.....	27
4.10 Autorización .....	27
4.11 Capacitación .....	27
4.12 Supervisión .....	27
4.13 Plan de tabulación y análisis .....	27
4.14 Aspectos éticos .....	27
CAPITULO V .....	28
5 RESULTADOS Y ANALISIS .....	28
CAPITULO VI .....	37
6 DISCUSIÓN: .....	37
CAPÍTULO VII .....	40
7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	40
7.1 CONCLUSIONES: .....	40
7.2 RECOMENDACIONES: .....	40
CAPITULO VIII .....	41
8 Referencias Bibliográficas .....	41
CAPITULO IX .....	48
9 ANEXOS .....	48
9.1 Anexo 1. Paneles sensibilidad Phoenix .....	48
9.2 Anexo 2. Lista de Enterobacterias .....	48
9.3 Anexo 3. Códigos de medicamentos .....	49
9.4 Anexo 4. Formulario .....	50
9.5 Anexo 5. Autorización .....	51
9.6 Anexo 6. Distribución por servicio de cultivos .....	52
9.7 Anexo 7. Prevalencia de Enterobacterias.....	52
9.8 Anexo 8. Resistencia antimicrobianos E. aerogenes .....	53
9.9 Anexo 9. Resistencia antimicrobianos E. cloacae .....	54
9.10 Anexo 10. Resistencia antimicrobianos K. oxytoca .....	55
9.11 Anexo 11. Resistencia antimicrobianos de otras Enterobacterias .....	56



## DERECHOS DE AUTOR

Yo, **Iván Marcelo Bueno Quizhpi**, autor del proyecto de investigación **“Frecuencia de resistencia microbiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en pacientes hospitalizados. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2014-2015.”**, reconoce y acepta el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 07 de Diciembre del 2016.

.....

**Iván Marcelo Bueno Quizhpi**

C.I: 0105275705



## RESPONSABILIDAD

**Iván Marcelo Bueno Quizhpi**, autor del proyecto de investigación “**Frecuencia de resistencia microbiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en pacientes hospitalizados. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 20142015.**”, declara que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de su exclusiva responsabilidad.

Cuenca, 07 de Diciembre del 2016.

.....

**Iván Marcelo Bueno Quizhpi**

C.I: 0105275705



## **AGRADECIMIENTO**

A mi Director, Dr. Javier Ochoa por hacerme partícipe de su paciencia y conocimiento.

Al Licenciado Juan Narváez por la gentileza con la que supo permitirse el tiempo justo para colaborar ante cualquier inquietud.

A mi familia y a todos los facilitadores que permitieron la realización de este proyecto.





### **DEDICATORIA**

A todos mis semejantes a quienes he podido mostrar alguna forma de afecto y se han mantenido presentes en cada pensamiento e idea.

## CAPÍTULO I

### 1.1 Introducción:

La resistencia a antibióticos es la capacidad de las bacterias u otros microorganismos para resistir los efectos de un antimicrobiano (1). Esta se produce cuando las bacterias cambian de alguna manera, de tal forma que se reduce o elimina la eficacia de los fármacos, sustancias químicas, u otros agentes diseñados para curar o prevenir infecciones (2).

Cuando los medicamentos de primera línea y luego las opciones de segunda línea están limitadas por la resistencia o no están disponibles, existe la necesidad de utilizar antibióticos que pueden ser más tóxicos, más costoso y en muchos casos menos eficaces (3).

La evolución de cepas resistentes es un fenómeno natural que se produce cuando los microorganismos se replican a sí mismos por error o cuando se intercambian rasgos resistentes entre ellos. El uso y abuso de los medicamentos antimicrobianos acelera la aparición de cepas resistentes a los medicamentos. Las malas prácticas de control de infecciones, los aumentos masivos en el comercio y la movilidad humana derivados de la globalización, condiciones sanitarias inadecuadas e inapropiadas de manipulación de alimentos han permitido la rápida propagación de agentes infecciosos, incluyendo los que son resistentes a los medicamentos (1,2,4).

### 1.2 Planteamiento del problema:

La resistencia a antimicrobianos se ha identificado como uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. La aparición incesante de la resistencia a los antimicrobianos tiene un impacto muy importante en el costo de la atención de salud en todo el mundo ya que ésta aumenta la duración de las enfermedades y el riesgo de muerte (4). Según la OMS las personas infectadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina son 64% más propensas a fallecer que aquellas personas infectadas por cepas no resistentes (5).

En Estados Unidos cada año, cerca de 2 millones de personas adquieren enfermedades infecciosas graves causadas por bacterias que son resistentes a



uno o más de los antibióticos diseñados para tratar las infecciones y al menos 23.000 personas mueren cada año como resultado directo de estos gérmenes resistentes (6).

El desarrollo de resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural en los microorganismos pero acelerada por el mal uso de los agentes antimicrobianos en seres humanos y animales (4). En consecuencia, a pesar de su eficacia inicial, la mayoría de los antibióticos tienen una vida limitada (7). Por lo cual se requiere sistemas de vigilancia que den seguimiento a esta problemática (8).

Según datos de la OPS (Organización Panamericana de la Salud) en Ecuador en el año 2009 el porcentaje de resistencia de *E. coli* a Cefalosporinas de tercera generación oscilaba entre el 18-20% y para *K. pneumoniae* entre 42-48% y a nivel de Latinoamérica la frecuencia de infecciones causadas por gérmenes productores de  $\beta$ -lactamasas es superior al 32% y 58% para *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente (9).

La OMS ha promovido la vigilancia a nivel mundial de resistencia antimicrobiana y las medidas a tomar para aumentar la conciencia de la crisis de salud pública que representa. (8,10). Actualmente existen programas de vigilancia global como SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program Asia-Pacific region and South Africa), que mide la frecuencia de gérmenes y los patrones de resistencia en infecciones hospitalarias y adquiridas en la comunidad; MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), que brinda información de la sensibilidad a meropenem de los gérmenes hospitalarios, además el proyecto Alexander, encargado del seguimiento a patógenos productores de infecciones de las vías respiratorias inferiores adquiridas en la comunidad, para poder evidenciar la dificultad cada vez mayor en el empleo de antimicrobianos orales (4,8).

Sin embargo y a pesar de los esfuerzos aún existen grandes vacíos en la información sobre la medida, la extensión, la evolución y el impacto de la resistencia antimicrobiana (4).

Por los antecedentes antes descritos planteamos la pregunta de investigación,



¿Cuál es la frecuencia de resistencia microbiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en pacientes hospitalizados en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca-Ecuador. 2014 –2015?

### 1.3 Justificación:

La resistencia a los antibióticos es un problema a nivel mundial de muy poca difusión a nivel nacional. La carencia de información acerca del tema y dada la disminuida efectividad de antibióticos en infecciones frecuentes, la fácil y rápida transmisión de genes entre especies bacterianas nos ha llevado a la realización de este trabajo, cuyo objeto es determinar la frecuencia de resistencia microbiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en pacientes hospitalizados en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca-Ecuador. 2014 –2015

Debido a la poca cantidad de estudios realizados en el país, sobre la frecuencia de resistencia a antibióticos, este proyecto permite expandir un campo poco experimentado e investigado, de modo que se pretende dar a conocer los datos obtenidos que servirán de guía para recomendaciones sobre las medidas para combatir la resistencia a los antimicrobianos, para la toma de decisiones correctas sobre el tratamiento y de base para el desarrollo de posteriores investigaciones.

Se ha decidido realizar esta investigación en el hospital Vicente Corral Moscoso debido a que es un Hospital de referencia con un alto flujo de pacientes tanto hombres y mujeres de edades entre 0 días y más de 90 años, provenientes especialmente de Provincias como Azuay, Cañar y Morona Santiago, y además cuenta con un sistema automatizado y estandarizado para la realización de cultivos y antibiogramas que reducirá de forma significativa el sesgo por error humano.

El presente estudio investigativo beneficiará a los/las usuarios del Hospital Vicente Corral Moscoso especialmente a pacientes correspondientes a la zonal 6 pues la información obtenida permitirá evidenciar el patrón de resistencia a



antibióticos propia de esta casa de salud permitiendo realizar una adecuada elección de tratamiento.

## **CAPÍTULO II**

### **2 Fundamento teórico**

Las bacterias han habitado la Tierra miles de millones de años antes que los seres humanos, han sido precursoras de la vida y de nosotros mismos pues habitan en cada uno y nos constituyen esencialmente (11). Prosperan en una amplia gama de hábitats, ya sea manantiales calientes a lagunas hipersalinas, desde residuos radiactivos hasta zonas profundas de la corteza terrestre. (12) Han evolucionado y han desarrollado innumerables mecanismo de adaptación, de defensa y sus errores dejaron como resultado la evolución de la vida. Aunque la mayoría de los microbios son inofensivos e incluso beneficiosos para los organismos vivos, algunos pueden causar enfermedad entre los seres humanos, otros animales y plantas (11,12).

La biomasa bacteriana en todo el mundo supera al de todas las plantas y animales de la Tierra de ahí que nuestra supervivencia depende de una interacción sustentable entre su reino y el nuestro (12,11).

#### **2.1 Definición**

Según el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) la resistencia a los antibióticos es la capacidad de los microbios para resistir los efectos de las drogas - es decir, que los antibióticos no son capaces de eliminarlas y por lo tanto su crecimiento no se detiene (13). Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) (14).



## 2.2 Epidemiología

Las muertes por infecciones respiratorias agudas, enfermedades diarreicas, el sarampión, el sida, la malaria y tuberculosis cuenta con más del 85% de la mortalidad por infección en todo el mundo con resistencia a medicamentos de primera elección que va de cero a casi el 100% (4). Anualmente surgen alrededor de 440 000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (MDR-TB), causando al menos 150 000 muertes (15). Nuevos mecanismos de resistencia surgen y se extienden a nivel mundial debido a la facilidad de transmisión tanto vertical (madre-hija) como horizontal a otras cepas, especies o géneros que amenaza nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes, lo que resulta en un aumento en la morbilidad, en la mortalidad y en el riesgo de discapacidad (16). Su importancia es tal que en 2011 la OMS lo considero tema prioritario en el día mundial de la Salud (15).

Las Enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, entre otros, son los organismos Gram-negativos que con más frecuencia se hallan relacionados con infecciones intraabdominales y dentro de esta familia *Escherichia coli* es el patógeno más frecuente. Aunque su prevalencia en enfermedades como la infección intrabdominal se ha mantenido relativamente constante, su susceptibilidad general a antibióticos ha disminuido, debido al aumento en la incidencia de  $\beta$ -lactamasas. Otro germen que ha sido identificado como una amenaza para el tratamiento en América Latina es *Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasas con elevada resistencia tanto en infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomiales (17).

En América Latina la prevalencia de cepas de *K. pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasas fue mucho más alta que en otras regiones del mundo según datos de SMART (27% en 2006), TEST (44% entre 2004-2006) y DISN (44% en 2007). Así mismo, las tasas de producción de  $\beta$ -lactamasas en *E. coli* según datos de SMART entre el año 2009-2010 fue del 23%, solamente superado por la región de Asia / Pacífico (9).



La prevalencia de gérmenes aislados productores de  $\beta$ -lactamasas de acuerdo al origen de la muestra fue del 24% en muestras intrabdominales para *E. coli* (SMART 2010) y del 38% para *K. pneumoniae* (SMART 2008). Según datos de TEST entre 2004-2010 la prevalencia de  $\beta$ -lactamasas en muestras de origen sanguíneo, tracto respiratorio, urinario, piel, heridas y fluidos fue del 24% para *E. coli* y del 35% para *K. pneumoniae* (9).

Actualmente las infecciones bacterianas por gram-negativos multirresistentes representan uno de los retos más importante en las enfermedades infecciosas (18). En 2009 el programa de vigilancia de la Organización Panamericana de la Salud encontró tasas de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra generación de hasta 37% en Bolivia (la tasa más alta de la región) y 0.05% en Nicaragua (la más baja de la región), para Ecuador la tasa se halla en rango entre 18-20%. Asimismo los datos de OPS muestran tasas de resistencia para *K. pneumoniae* que en Honduras alcanzó hasta un 67% de resistencia a cefalosporinas de 3ra generación en 2009, la tasa más baja se reportó en Nicaragua con 0,3%, para Ecuador la tasa de resistencia oscilaba entre un 42-48% (9).

Respecto a las tasas de susceptibilidad que exhiben las distintas cepas microbianas en una perspectiva regional, las cepas de *E. coli* son más susceptibles a cefalosporinas de 3ra generación (75-89%) que las cepas *K. pneumoniae* (47-55%) (9). En un estudio de susceptibilidad realizado en Chile en 2012 mostró una susceptibilidad de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra generación entre un 77,6-92.2% y una baja susceptibilidad de *K. pneumoniae* entre 27-31,7% (19). Los datos de SENTRY entre 2008-2010 mostraron que *E. coli* es susceptible a carbapenems en 99-100%, a amikacina 97-100%, a piperacilina/tazobactam 82-94% y a colistina en 100%. La susceptibilidad de *K. pneumoniae* fue considerablemente más baja, 89-99% para carbapenems, 78-92% para amikacina, 49-81% para piperacilina/tazobactam y de 95-99% para colistina (9).

## 2.3 Mecanismo de resistencia

Las  $\beta$ -lactamasas se conocen como la principal causa de la resistencia a cefalosporinas entre los miembros de la *familia Enterobacteriaceae* (20). Debido a que las penicilinas, cefalosporinas, y carbapenems se incluyen dentro de los regímenes de primera elección para el tratamiento de infecciones por gérmenes de esta familia, la presencia y características de estas enzimas juegan un papel crítico en la selección de la terapia apropiada (21)

Los genes que codifican  $\beta$ -lactamasas son antiguos y se han encontrado en ambientes remotos y desolados, existen varios tipos de  $\beta$ -lactamasas que además pueden ser adquiridas y dar origen a resistencia a los distintos agentes  $\beta$ -lactámicos (22, 20). Las beta lactamasas inactivan estos antibióticos por división en el enlace amida del anillo betalactámico del antibiótico, hoy –debido a la presión evolutiva existen cerca de un millar de  $\beta$  -lactamasas (23,24).

Existen dos sistemas de clasificación para  $\beta$ -lactamasas aceptados globalmente (24). El método original de categorización  $\beta$ -lactamasa es la clasificación Ambler que ordena las enzimas en 4 clases (A, B, C y D) basado en su estructura molecular en donde las clases A, C y D funcionan por el mecanismo de hidrólisis del éster de serina, mientras que la clase B, también conocida como metalo  $\beta$  lactamasas, tiene un ion zinc que participa en la catálisis. El segundo método de clasificación se basa en la funcionalidad y resultando en tres grandes grupos: Grupo 1 cefalosporinasas (Clase C), Grupo 2 serina  $\beta$  -lactamasas (Clase A y Clase D), y el Grupo 3 metalo  $\beta$  -lactamasas (Clase B), cada uno de los cuales es también dividido en varios subgrupos diferentes (23,24).

### 2.3.1 Grupo 1: Cefalosporinasas

Pertenecen a la clase molecular C y son codificados en los cromosomas de muchas Enterobacterias y algunos otros organismos. Son más activas en cefalosporinas que bencilpenicilina y son generalmente resistentes a la inhibición por el ácido clavulánico y activas en cefamicinas, tales como cefoxitina. Dentro de este grupo existen además enzimas mediadas por plásmidos pero





actualmente son menos comunes que las del subgrupo 2be de espectro extendido (21,23)

Los nuevos subgrupos de enzimas de espectro extendido denominados AmpC 1e son variantes con mayor actividad contra cefalosporinas de espectro extendido. Estas enzimas se han detectado en gérmenes como *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *C. freundii*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, y *E. coli* y se asocian con resistencia a múltiples fármacos (25). Recientemente se ha descrito una variante AmpC de *P. aeruginosa* con una mayor actividad contra imipenem (21) si bien no se dispone de datos precisos acerca de la prevalencia de AmpC, éstas parecen ser menos comunes que BLEE (25).

### 2.3.2 Grupo 2: serina $\beta$ -lactamasas.

Dentro de este grupo se encuentran penicilinasas y cefalosporinasas, ambas inhibidas por ácido clavulánico y correspondientes a la clase molecular A y D (23).

Grupo 2be: correspondiente a la clase molecular A y con la letra "e" por su actividad de espectro extendido, representan las BLEE que son un grupo de enzimas que comparten la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, pero son inhibidas por ácido clavulánico, característica utilizada en su detección en laboratorios clínicos (23,26,21). A menudo son codificadas por genes localizados en plásmidos grandes que además contienen genes de resistencia a otros agentes antimicrobianos tales como aminoglucósidos, trimetoprima, sulfonamidas, tetraciclinas y cloranfenicol (26).

Grupo 2br: corresponden a la clase molecular A, son  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro que han adquirido resistencia al ácido clavulánico razón por la que se utiliza la letra "r" que denota una acción reducida por parte de este inhibidor, sin embargo, son comúnmente susceptibles a tazobactam (23,21)



Grupo 2c: carbenicilinasas, corresponden a la clase molecular A, se caracterizan funcionalmente por su capacidad para hidrolizar carbenicilina o ticarcilina al menos 60% tan rápidamente como bencilpenicilina. Generalmente son inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam. (23,21)

Grupo 2d: Cloxacilanasas, corresponden a la clase molecular D o A. Son enzimas capaces de inactivar cloxacilina u oxacilina a una velocidad > 50% que para la bencilpenicilina, están pobremente inhibidas por ácido clavulánico, y algunos de ellos son BLEE. Las enzimas relacionadas con OXA comprenden la segunda mayor familia de  $\beta$ -lactamasas (23,21).

Grupo 2e: cefalosporinasas, corresponden a la clase molecular A. Son enzimas capaces de hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro y son inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam. Aunque pueden ser confundidos con enzimas AmpC o con BLEE, se las puede diferenciar de ellas por su pobre afinidad por aztreonam (23,21)

Grupo 2f: Carbapenamasas, corresponden al grupo molecular A. Los carbapenems son los sustratos distintivos para estas enzimas, que pueden ser inhibidos por tazobactam mejor que por el ácido clavulánico. Existe un grupo de enzimas más preocupantes dentro de este subgrupo que son codificadas por plásmidos (23,21)

### 2.3.3 Grupo 3: MBL.

Metaloenzimas, corresponden a la clase molecular B (23). Generalmente se producen en combinación con una segunda o tercera  $\beta$ -lactamasa (21). Tienen un espectro de sustrato amplio y pueden catalizar la hidrólisis de prácticamente todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos con la excepción de monobactámicos. No son inhibidas por los inhibidores tales como ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Se diferencian estructuralmente de las otras  $\beta$ -lactamasas porque son las únicas que poseen un ion de zinc en el sitio activo (27,21).



#### 2.3.4 Grupo 4.

Penicilinasas, no son inhibidas por ácido clavulánico, aún no se encuentran clasificadas dentro de la clase molecular debido a la insuficiente cantidad de información disponible (23).

Existen además otras formas conocidas de resistencia a  $\beta$ -lactámicos además de las  $\beta$  lactamasas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -Lactámico (24). Entre ellas están alteraciones en las proteínas de unión a penicilina que son proteínas asociadas a la membrana que participan en la biosíntesis de peptidoglicanos, el principal componente estructural de las paredes celulares bacterianas y que son blanco de antibióticos como la penicilina (28).

Para habilitar la absorción de nutrientes a través de la membrana, las bacterias han creado canales formados por proteínas denominadas “porinas”, que facilitan la absorción de compuestos de manera selectiva, estos canales representan la principal vía de entrada para antibióticos hidrófilos, por lo tanto, el número y tipo de porinas poseído por una célula determinarán su permeabilidad, siendo así que mutaciones como la pérdida de una porina, la modificación del tamaño o la conductancia del canal alterarán la susceptibilidad a los antibióticos (29).

Las proteínas de eflujo exportador cuyo objetivo es evitar la acumulación intracelular de compuestos tóxicos como antibióticos y otros medicamentos, participan en la resistencia mediando el aumento de flujo de salida del antibiótico (24,29). Hoy en día, un gran número de cepas de enterobacterias aisladas durante una terapia con antibióticos exhiben un fenotipo resistente a múltiples fármacos asociada con la expresión de bombas de eflujo activas que se han caracterizado como un mecanismo importante involucrado en la reducción de la susceptibilidad a los antibióticos (30).

#### 2.4 Concentración mínima inhibitoria

El CIM o la concentración mínima inhibitoria se le conoce a la concentración más baja de un antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de una cepa dada de



bacterias, permitiéndonos determinar qué clase de antibiótico es más eficaz, aumentando las posibilidades de éxito del tratamiento (31).

Para la interpretación de susceptibilidad se observará en los reportes entre 3 posibilidades: S (sensible), I (intermedio) o R (resistente). Sensible implica que el organismo es inhibido por la concentración sérica de la droga lograda mediante el uso de las dosis recomendadas; intermedio implica eficacia clínica en sitios del cuerpo donde la droga fisiológicamente se halla más concentrada o cuando se puede utilizar una dosis más alta que la normal; y resistente implica que la organismos son resistentes a las concentraciones normalmente alcanzables en el suero (31).

El Comité Europeo de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (EUCAST), de acuerdo con el Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), ha definido puntos de corte clínicos para permitir el uso de criterios armónicos para la interpretación de los resultados de sensibilidad, en el caso del Hospital Vicente Corral Moscoso, la interpretación se lleva a cabo siguiendo las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Estos criterios están siendo adoptados por un número de miembros de la Unión Europea y siendo utilizados por sistemas de diagnóstico automatizado presentes en el mercado (32). (ANEXO 1).

## **2.5 Métodos de sensibilidad antimicrobiana:**

Varios métodos estándar han sido desarrollados para medir la sensibilidad in vitro de los microorganismo aislados e históricamente el método de difusión en disco de Kirby-Bauer ha sido el más comúnmente utilizado en los laboratorios de microbiología clínica aunque con la limitación de no arrojar valores reales de CIM (31,33).

El método del Epsilon test consiste en una tira de plástico que incorpora un gradiente antimicrobiano equivalente a 15 diluciones la cual siguiendo el método de difusión se coloca sobre la superficie del agar, tras la incubación de las placas,



se puede observar una zona de inhibición elipsoidal y simétrica. Después de la incubación la CMI será el valor obtenido en el punto intersección entre el extremo de inhibición y la tira (34).

Los métodos de dilución se basan en la determinación del crecimiento del microorganismo en presencia de concentraciones crecientes del antimicrobiano diluido en el medio de cultivo. Se utiliza un sistema de inoculación múltiple para placas de agar que permite inocular simultáneamente un gran número de microorganismos a través de micropipetas y se determina la concentración inhibitoria mínima (CIM) del antimicrobiano frente al microorganismo ensayado (34,35).

## **2.6 Métodos automáticos**

Los principales objetivos actuales en esta área incluyen desarrollar sistemas con alto nivel de automatización y conseguir métodos que permitan generar resultados de antibiograma en el mismo día de incubación de los paneles (36).

Las innovaciones introducidas en microprocesadores y robótica han permitido diseñar sistemas que ofrecen datos de sensibilidad a los antimicrobianos en menos de 4 horas. Actualmente existen ya algunas opciones tales como los sistemas VITEK 2 System (bioMérieux-Vitek, Hazelwood, EE.UU.), WalkAway System (Dade Behring Inc., EE.UU.), Sensititre ARIS18 o Phoenix Automated Microbiology System (BD Biosciences EE.UU.).

Phoenix Automated Microbiology System, fue diseñado para la rápida identificación bacteriana a nivel de especie y la determinación de sensibilidad antimicrobiana a través del método de dilución en caldo con un indicador redox para mejorar la detección del crecimiento (36,32,37), éste dispositivo es utilizado actualmente en el Hospital Vicente Corral Moscoso y sus resultados cotejados con el CLSI.



## **CAPÍTULO III**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia de resistencia antimicrobiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en pacientes hospitalizados en el Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca-Ecuador de julio 2014-julio 2015

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Caracterizar socio-demográficamente a la población en estudio tanto en hombres y mujeres, de edades entre 28 días y 99 años, en las áreas de emergencia, ginecología, clínica de hombres, clínica de mujeres, infectología, UCI, cirugía y pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el periodo comprendido entre julio 2014-julio 2015
2. Determinar la frecuencia de cepas Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas identificadas en cultivos cuyas muestras correspondan a secreciones respiratorias, tejidos blandos, sangre y orina en las áreas de emergencia, ginecología, clínica de hombres, clínica de mujeres, infectología, UCI, cirugía y pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso de julio 2014-julio 2015.
3. Establecer la frecuencia de enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas por departamentos del Hospital Vicente Corral Moscoso
4. Determinar la resistencia antimicrobiana a través del estudio de cultivos y sus antibiogramas de las muestras que correspondan a sangre, tejidos blandos, secreciones respiratorias y orina.



## CAPÍTULO IV

### 4 DISEÑO METODOLÓGICO

#### 4.1 Tipo de estudio

El presente proyecto es un estudio retrospectivo y observacional a realizarse en reportes de cultivos y antibiogramas de pacientes hospitalizados durante el periodo comprendido entre julio de 2014 a julio de 2015 cuyas muestras correspondan a sangre, tejidos blandos, secreciones respiratorias y orina, con la finalidad de determinar la frecuencia de Resistencia antimicrobiana por  $\beta$ lactamasas en un período determinado de tiempo en el Hospital Vicente Corral Moscoso mediante la revisión de datos obtenidos de la base de datos del área de microbiología y a través de la revisión de reportes de cultivos y antibiogramas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión para la posterior tabulación, medición y análisis.

#### 4.2 Área de estudio

La investigación se realizará en los servicios de Emergencia, Ginecología, Clínica Hombres, Clínica Mujeres, Infectología, UCI, Cirugía y Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso ubicados en la Av. Los Arupos y Av. 12 de Abril, Cuenca - Azuay – Ecuador.

#### 4.3 Universo

El universo incluirá a todos los reportes de cultivos y antibiogramas de los/las pacientes hospitalizados en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el periodo comprendido entre julio de 2014 a julio de 2015 cuyas muestras correspondan a sangre, tejidos blandos, secreciones respiratorias y orina, obteniendo reporte positivo para enterobacterias tanto en los servicios de Emergencia, Ginecología, Clínica Hombres, Clínica Mujeres, Infectología, UCI, Cirugía y Pediatría.



#### 4.4 Criterios de inclusión

1. Todos los reportes de cultivos y antibiogramas de pacientes hombres y mujeres hospitalizados a los que se realizó cultivo tanto de muestras de origen sanguíneo, tejidos blandos, secreciones respiratorias y orina con resultado positivo para gérmenes pertenecientes a la familia enterobacteriaceae en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el julio del 2014 y julio de 2015. (Anexo 2)

#### 4.5 Criterios de exclusión

1. Todos los reportes de cultivos y antibiogramas en los que no se especifique el área de procedencia y/o tipo de muestra
2. Todos los reportes de cultivos de las muestras que estén incompletos en la base de datos del servicio de microbiología
3. Todos los reportes de cultivos y antibiogramas que provengan de cualquier institución que no sea el Hospital Vicente Corral Mocosó.

#### 4.6 Variables

Las variables a utilizarse en la presente investigación son las siguientes:

- Sexo
- Tipo de muestra
- Área hospitalaria
- Germen
- Sensibilidad
- Resistencia

#### 4.7 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensiones	Indicador	Escala
----------	------------	-------------	-----------	--------





<b>Sexo</b>	Conjunto de propiedades biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer, es una construcción natural, con la que se nace.	Biológica	Características físicas	Femenino Masculino
<b>Tipo de la muestra</b>	Material biológico de origen humano susceptible de conservación y que puede albergar información.	Nominal	Naturaleza de la muestra	Sangre Tejidos blandos Secreciones respiratorias Orina
<b>Área hospitalaria</b>	Espacio de acción donde se ocupan de las distintas demandas de salud.	Nominal	Espacio físico	Emergencia Ginecología Clínica Hombres Clínica mujeres Infectología UCI Cirugía Pediatría



<b>Germen</b>	Organismo microscópico que dispone de individualidad y organización	Biológica	Presencia	Escherichia coli Enterobacter cloacae
	biológica elemental, su principal acción es la de causar o propagar enfermedades.			Enterobacter aerogenes Enterobacter spp.. Klebsiella pneumoniae Klebsiella spp. Klebsiella oxytoca Morganella morganii Proteus mirabilis Proteus spp. Otros
<b>Sensibilidad</b>	Capacidad de una droga de inhibir el crecimiento bacteriano.	Nominal	Presencia	Si No
<b>Resistencia</b>	Capacidad de un microorganismo de soportar los efectos de los antibióticos. (Anexo 3)	Nominal	Presencia	Si No



#### **4.8 Métodos**

Para la tabulación de los datos utilizaremos el software estadístico SPSS V16 (descargado online, gratis), el análisis y la presentación de la información se hará mediante frecuencias y porcentajes en tablas y gráficos utilizando Microsoft Excel y Microsoft Word.

#### **4.9 Técnicas e instrumentos**

El método utilizado es la observación y compilación de información en un formulario (anexo 4) mediante la revisión de reportes de cultivos y antibiogramas además se utilizará la base de datos del servicio de microbiología del Hospital Vicente Corral Moscoso de donde se obtendrá los datos correspondientes a la sensibilidad y resistencia antimicrobiana, todo ello comprendido en un periodo correspondiente a julio 2014 y julio 2015.

#### **4.10 Autorización Anexo**

5

#### **4.11 Capacitación**

La capacitación será dictada por el Dr. Xavier Ochoa sobre la recolección de datos, tabulación y análisis de los mismos.

#### **4.12 Supervisión**

El proceso de investigación será supervisado por el Dr. Javier Ochoa Muñoz médico Infectólogo del Hospital Vicente Corral Moscoso.

#### **4.13 Plan de tabulación y análisis**

Para la tabulación de los datos utilizaremos el software estadístico SPSS V16 (descargado online, gratuito), para el análisis y para la presentación de cuadros y gráficos se utilizará Microsoft Excel. Para el informe de los resultados se utilizará Microsoft Word; la presentación de la información se hará por medio de tablas y gráficos donde se observarán los datos relacionados con las variables de sexo, tipos de muestra, área hospitalaria, germen, sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos.



#### 4.14 Aspectos éticos

La información recabada se manejará siempre en forma anónima, se realizará la recolección de información a partir de reportes de cultivos y antibiograma y no será necesaria la firma de consentimiento informado.

La información contenida en formularios y bases de datos digitales será guardada con sigilo durante 5 años en caso de ser requeridas por las autoridades para comprobación de veracidad.

## CAPITULO V

### 5 RESULTADOS Y ANALISIS

Durante el periodo comprendido entre julio 2014 a julio de 2015 en el hospital Vicente Corral Moscoso se realizaron 4638 cultivos de muestras correspondientes a sangre, tejidos blandos, secreciones respiratorias y orina, Emergencia fue el departamento con mayor cantidad de cultivos realizados (44,87%), seguido de Clínica (25,33%) y Pediatría (11,77%). (Anexo 6).

De los 4638 cultivos realizados, 1144 reportaron gérmenes pertenecientes a la familia de Enterobacteriaceae por lo que la prevalencia de esta familia fue del 24,66%. Dentro de esta familia los gérmenes que con más frecuencia se aislaron fueron *E. coli* con 747 casos (65,3%) y *Klebsiella pneumoniae* con 177 casos (15,47%). (Anexo 7)

De los 1144 casos de gérmenes pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, 439 fueron positivos para producción de  $\beta$ -lactamasas, por lo que su prevalencia fue de 38,37%.

De los 439 reportes de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas, el sexo femenino representó el 60,36% con 265 casos de muestras positivas (Tabla 1), sin embargo el grupo de pacientes masculinos, de los 359 reportes de enterobacterias el 48,47% fueron productoras de  $\beta$ -lactamasa en tanto que el



sexo femenino de los 785 casos de enterobacterias solo el 33,76% fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas (Tablas 2).

Tabla 1.

Porcentaje de Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas según sexo, HVCN. Cuenca. Julio 2014-Julio 2016.

n=439				
SEXO	ENTEROBACTERIAS	%	$\beta$ - lactamasa (+)	%
FEMENINO	785	68,62	265	60,36
MASCULINO	359	31,38	174	39,64
TOTAL	1144	100	439	100

Fuente: Base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno

Tabla 2.

Frecuencia de producción de betalactamasa en Enterobacterias según sexo, HVCN. Cuenca. Julio 2014-Julio 2016.

n=439			
SEXO	ENTEROBACTERIAS	$\beta$ -lactamasa (+)	% SEXO
Masculino	359	174	48,47
Femenino	785	265	33,76
TOTAL	1144	439	38,37

Fuente: Base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno

El germen productor de  $\beta$ -lactamasa más frecuente fue E. coli con 269 casos (61,28%) seguido de Klebsiella pneumoniae con 84 casos (19,13%) y Enterobacter cloacae con 38 casos (8,66%), la frecuencia de otros gérmenes se observan en la Tabla 3.

Tabla 3.

Prevalencia de Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas, HVCN. Cuenca. Julio 2014-Julio 2016.

n=439		
GERMEN	PRODUCTORES $\beta$ -lactamasas	%



ESCHERICHIA COLI	269	61,28
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	84	19,13
ENTEROBACTER CLOACAE	38	8,66
OTRAS ENTEROBACTERIAS.	29	6,61
ENTEROBACTER AEROGENES	11	2,51
KLEBSIELLA OXYTOCA	8	1,82
TOTAL	439	100,00

Fuente: base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno

La frecuencia de producción de  $\beta$ -lactamasa para cada germen indicaron al Enterobacter cloacae como el mayor productor con 82,61% de casos positivos para  $\beta$ -lactamasa, seguido de Enterobacter aerogenes con 73,33% de casos, Klebsiella pneumoniae con el 47%, para Escherichia coli el 36% y Klebsiella oxytoca con el 29,63% de los casos, no se aislaron otras cepas de Enterobacterias, Enterobacter, Klebsiella o proteus productoras. Tabla 4.

Tabla 4.

Frecuencia de producción de  $\beta$ -lactamasa en Enterobacterias, HVCN. Cuenca. Julio 2014-Julio 2016.

n=1144			
GERMEN	TOTAL	$\beta$ -lactamasa (+)	%
ENTEROBACTER CLOACAE	46	38	82,61
ENTEROBACTER AEROGENES	15	11	73,33
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	177	84	47,46
OTRAS ENTEROBACTERIAS.	65	29	44,62
ESCHERICHIA COLI	747	269	36,01



KLEBSIELLA OXYTOCA	27	8	29,63
TOTAL	1144	439	38,37

Autor: Marcelo Bueno

Fuente: Base de datos investigador

El departamento en el cual se aislaron la mayor cantidad de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa fue Emergencia con 166 casos (37%), seguido de Clínica con 137 casos (31,21%), Cirugía con 63 casos (14,35%), Pediatría con 44 casos (10,02%), para UCI y Ginecología los casos representan el 4% y 3% respectivamente. Tabla 5.

Tabla 5.

Prevalencia de producción de  $\beta$ -lactamasa por departamentos. HVCN. Cuenca. Julio 2014-Julio 2015.

n=439		
DEPARTAMENTO	$\beta$ -lactamasa (+)	%
EMERGENCIA	166	37,81
CLINICA	137	31,21
CIRUGIA	63	14,35
PEDIATRIA	44	10,02
UCI	19	4,33
GINECOLOGIA	10	2,28
TOTAL	439	100,00

Autor: Marcelo Bueno

Fuente: Base de datos investigador

Escherichia coli fue el germen aislado con más frecuencia en todos los departamentos, salvo en Cirugía donde fue superado parcialmente por Klebsiella pneumoniae que en general fue la segunda más frecuente. Tabla 6.

Tabla 6.

Prevalencia de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa por departamentos. HVCN. Cuenca. Julio 2014-Julio 2015.

n=439



GERMEN	SERVICIO					
	EMERGENCIA %	GINECOLOGIA %	CLINICA %	UCI %	PEDIATRIA %	CIRUGIA %
ESCHERICHIA COLI	75,30	88,89	69,34	36,84	34,09	30,16
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	13,86	11,11	11,68	31,58	31,82	38,10
ENTEROBACTER CLOACAE	4,82	0,00	7,30	15,79	15,91	14,29
OTRAS ENTEROBACTERIAS.	4,22	0,00	6,57	10,53	9,09	11,11
ENTEROBACTER AEROGENES	1,20	0,00	2,92	5,26	6,82	1,59
KLEBSIELLA OXYTOCA	0,60	0,00	2,19	0,00	2,27	4,76
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Fuente: Base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno

En los reportes de cultivos y antibiogramas según el estándar del servicio de Microbiología del Hospital Vicente Corral Moscoso, se ha especificado el reporte de determinados antibióticos de acuerdo al tipo de muestra, específicamente en orina respecto al resto de muestras, al contener antibióticos adicionales y al omitir otros, por esta razón se consideró realizar el cruce de variables para resistencia antibiótica de acuerdo al tipo de muestra.

Los gérmenes aislados con más frecuencia fueron E. coli y K. pneumoniae y sus reportes serán analizados en las tablas a continuación, para el resto de enterobacterias sus reportes podrán ser revisados a partir del Anexo 8.

El comportamiento de las bacterias productoras de betalactamasa en los antibiogramas en muestras correspondientes a sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias evidenció a E. coli con 81 casos (Tabla 7) con una resistencia total a la ceftriaxona (100%), para ampicilina se observó una resistencia del 100%, para Ciprofloxacino la resistencia alcanzó el 91% y para Cefepima el 100%. Así mismo K. pneumoniae (Tabla 8), mostró valores de resistencia similares tanto para Ciprofloxacino con 91% y Cefepima con 100%. La resistencia en el grupo de inhibidores de Betalactamasas como AmpicilinaSulbactam y Amoxicilina-Ac. Clavulánico fue del 100% tanto para E. coli como para K. pneumoniae, para Piperacilina-Tazobactam los valores de



resistencia fueron del 15% y 36% para *E. coli* y para *K. pneumoniae*, respectivamente. Mostraron una resistencia en general mayor al 50% a la Gentamicina y superior al 80% a Trimetoprima-sulfametoxazol. En el grupo de los carbapenemicos Imipenem obtuvo una resistencia de 4,5% para *K. pneumoniae* y para *E. coli*, Ertapenem mostró valores de resistencia de 5,56%.

Tabla 7.

Resistencia antimicrobiana en cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a Sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias, HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=81			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINAACIDO CLAVULÁNICO	11	11	100,00
AMPICILINA	78	78	100,00
AMPICILINA-SULBACTAM	73	73	100,00
AZTREONAM	48	48	100,00
CEFAZOLINA	67	67	100,00
CEFEPIMA	75	75	100,00
CEFTRIAXONA	80	80	100,00
NORFLOXACINO	1	1	100,00
CIPROFLOXACINA	81	74	91,36
LEVOFLOXACINO	6	5	83,33
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	81	66	81,48
GENTAMICINA	81	47	58,02
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	80	12	15,00
ERTAPENEM	72	4	5,56
AMIKACINA	81	2	2,47
IMIPENEM	81	2	2,47
MEROPENEM	78	1	1,28

Autor: Marcelo Bueno

Fuente: Base de datos investigador

Tabla 8.

Resistencia antimicrobiana en cepas de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a Sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias, HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=66



ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA-AC. CLAVULÁNICO	3	3	100,00
AMPICILINA	64	64	100,00
AMPICILINA- SULBACTAM	65	65	100,00
AZTREONAM	20	20	100,00
CEFAZOLINA	64	64	100,00
CEFEPIMA	63	63	100,00
CEFTRIAXONA	65	65	100,00
CIPROFLOXACINA	66	61	92,42
TRIMETOPRIMA- SULFAMETOXAZOL	65	60	92,31
GENTAMICINA	66	59	89,39
PIPERACILINATAZOBACTAM	66	24	36,36
AMIKACINA	66	3	4,55
IMIPENEM	66	3	4,55
MEROPENEM	66	1	1,52
ERTAPENEM	61	0	0,00
LEVOFLOXACINO	3	0	0,00

Autor: Marcelo Bueno

Fuente: Base de datos investigador

En el estudio de reportes de cultivos y antibiogramas de muestras de orina, se reportaron 188 casos de *E. coli* y se observó una resistencia a Ceftriaxona del 100% (Tabla 9). *Klebsiella pneumoniae* se reportó en 18 casos con una resistencia a ceftriaxonas del 100% (Tabla 10), para quinolonas como Ciprofloxacino se reportaron valores de 90% para *E. coli* y 52% para *Klebsiella pneumoniae*, para Norfloxacino de 90% y 50% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente; a TMP/SMX la resistencia alcanzó niveles más altos en *K. pneumoniae* con 94% y 81% para *E. coli*. Nitrofurantoína mostró valores de resistencia de 11% en *E. coli* y de 72% para *Klebsiella pneumoniae*, para



Fosfomicina la resistencia en *E. coli* alcanzó el 15% con cero casos positivos para *Klebsiella pneumoniae*. En el grupo de carbapenémicos *E. coli* no presentó casos de cepas resistentes, sin embargo para *Klebsiella pneumoniae* se reportó un caso de resistencia a Imipenem (5,56%).

Tabla 9.

Resistencia antimicrobiana en cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a orina, HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=188			
ATB	PRUEBA	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	150	150	100,00
AMPICILINA	187	187	100,00
AMPICILINA-SULBACTAM	36	36	100,00
AZTREONAM	107	107	100,00
CEFAZOLINA	41	41	100,00
CEFEPIMA	38	38	100,00
CEFOTAXIMA	14	14	100,00
CEFTRIAXONA	187	187	100,00
CEFUROXIMA	12	12	100,00
LEVOFLOXACINO	13	12	92,31
CIPROFLOXACINA	183	166	90,71
NORFLOXACINO	135	122	90,37
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	193	157	81,35
GENTAMICINA	190	105	55,26
FOSFOMICINA	100	15	15,00
NITROFURANTOÍNA	192	22	11,46
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	37	4	10,81
AMIKACINA	191	5	2,62
ERTAPENEM	16	0	0,00
IMIPENEM	168	0	0,00
MEROPENEM	17	0	0,00

Autor: Marcelo Bueno

Fuente: Base de datos investigador

Tabla 10.



Resistencia antimicrobiana en cepas de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a orina, HVCM. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=18			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA-AC. CLAVULÁNICO	15	15	100,00
AMPICILINA	16	16	100,00
AMPICILINA- SULBACTAM	5	5	100,00
AZTREONAM	11	11	100,00
CEFAZOLINA	4	4	100,00
CEFEPIMA	4	4	100,00
CEFTRIAXONA	18	18	100,00
TRIMETOPRIMA- SULFAMETOXAZOL	18	17	94,44
GENTAMICINA	18	15	83,33
NITROFURANTOÍNA	18	13	72,22
CIPROFLOXACINA	17	9	52,94
NORFLOXACINO	14	7	50,00
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	4	2	50,00
MEROPENEM	5	1	20,00
AMIKACINA	18	1	5,56
IMIPENEM	18	1	5,56
ERTAPENEM	4	0	0,00
FOSFOMICINA	3	0	0,00

Autor: Marcelo Bueno

Fuente: Base de datos investigador



## CAPITULO VI

### 6 DISCUSIÓN:

Este estudio tuvo como objetivo investigar cepas productoras de betalactamasa entre las enterobacterias aisladas y su patrón de resistencia hacia varios agentes terapéuticos.

La manera más eficaz de las bacterias Gram negativas para contrarrestar los antibióticos ha sido mediante la producción de betalactamasas (39). Los estudios han mostrado como gérmenes productores más frecuentes a *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*, en 2013 *Meeta Sharma, et al.*, observó mayor producción de betalactamasa en *Klebsiella spp.* (67,04%), seguido de *Escherichia coli* (56,92%) y *proteus spp.*(46%), sin embargo en otros estudios el principal germen productor de betalactamasa fue *E. coli*, en 2010 *Iraj Alipourfard et. Al*, reportó que el 60% de gérmenes productores de betalactamasa fueron *Escherichia coli* y el 40% fueron *Klebsiella pneumoniae*. (40,41). Nuestros datos reportaron valores similares para *E. coli* como el germen productor más frecuente con el 61,28% y *Klebsiella pneumoniae* con 19,13%.

Según datos del programa de vigilancia SMART en 2006, En América Latina la prevalencia de cepas de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasa fue mucho más alta que en otras regiones del mundo con 27% al igual que los datos reportados por TEST con 44% entre 2004-2006 y DISN con 44% en 2007. Así mismo, las tasas de producción de betalactamasa en *E. coli* según datos de SMART entre el año 2009-2010 fue del 23% (4,8,9). Nuestros datos al igual que los reportados en los programas de vigilancia reporta una frecuencia de producción de betalactamasa para *K. pneumoniae* del 47,47%, superior a *E. coli* que reportó un 36,01%.

El sexo femenino fue el grupo al que más cultivos y antibiogramas se realizaron y a su vez, el 60% de casos de cepas productoras de betalactamas pertenecieron a este grupo, sin embargo el sexo masculino mostró una frecuencia específica



de producción de betalactamasa de 48,47%, superior a la del sexo en femenino con 33,76%. No se encontraron estudios similares que reporten frecuencia de producción de betalactamasas de acuerdo al sexo que puedan corroborar estos datos.

En el estudio de *Iraj Alipourfard et. Al*, la mayor cantidad de cepas productoras de betalactamasa pertenecía al departamento de Clínica de hospitalización con 29,6%, seguido de clínica de pacientes externos con 24,3%. Las unidades quirúrgicas y de emergencia contribuyeron con un 10,4% cada uno, seguido por la Unidad de Cuidados Intensivos con 9,6%. El menor número de cepas productoras de betalactamasa se aislaron en salas de pediatría con 7%, salas de neonatología con 5,2% y las sales de ginecología y obstetricia con 3,5%. (41). En nuestro estudio se excluyeron los cultivos de consulta externa sin embargo comparando con los datos de nuestro estudio observamos que de manera similar, la mayor cantidad de cepas productoras de betalactamasa se obtuvieron de muestras de Emergencia 37%, clínica 31% y cirugía, y el menor número de las áreas de Pediatría, UCI y Ginecología.

En cuanto a la resistencia antibiótica, la evidencia indica que las cepas productoras de betalactamasa son multirresistentes, siendo capaces de inactivar penicilinas, cefalosporinas hasta de cuarta generación incluso aztreonam y carbapenemicos. Los datos de SENTRY entre 2008-2010 mostraron que *E. coli* es susceptible a carbapenems en 99-100%, a amikacina 97-100%, a piperacilina/tazobactam 82-94%. La susceptibilidad de *K. pneumoniae* fue considerablemente más baja, 89-99% para carbapenems, 78-92% para amikacina, 49-81% para piperacilina/tazobactam (9,18,42). Nuestro estudio corroboró estos datos al evidenciar una resistencia baja en aquellos antibióticos que en el estudio presentaron una alta susceptibilidad, especialmente con carbapenemicos que presentaron una frecuencia de resistencia muy baja al igual que amikacina.

Las bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas pueden adquirir, más a menudo, resistencias adicionales a otras clases de antimicrobianos tales como las



quinolonas, tetraciclinas, cotrimoxazol, y aminoglucósidos, que limita aún más opciones terapéuticas (42), nuestros resultados evidenciaron una alta frecuencia de resistencia a antibióticos no  $\beta$ -lactámicos como en el caso de cotrimoxazol y Gentamicina en general superior al 50%. En el grupo de Quinolonas, como Ciprofloxacino, Levofloxacino y Norfloxacino se evidenció una resistencia muy alta; en el estudio de *Iraj Alipourfard* se reportó un patrón de resistencia a quinolonas superior en cepas productoras de *E. coli*, respecto a *K. pneumoniae* (41) y en nuestro estudio se reflejó un patrón similar.

Debido al aumento de resistencia en Enterobacterias, el interés en antibióticos más antiguos, como fosfomicina, se ha incrementado. Distintos estudios han mostrado una tendencia al aumento de la resistencia, en España por ejemplo en 2005 fue del 7,3%, en 2011 llegó al 14,4% y en Alemania hasta del 28% en el mismo año. (43,44). Nuestros datos están en un rangos cercanos a los reportados en los estudios mencionados, siendo reportado como máximo un 15% de resistencia. Para nitrofurantoina nuestro estudio mostró una resistencia baja para *E. coli*, (11%) valores cercanos a los presentados por Titelman et al. en 2011 con resistencia del 7%, aunque se han visto cifras hasta del 42% (42,45).

Debido a que en los reportes de cultivos y antibiogramas no consta la edad de los pacientes, no se pudo recolectar mencionada información, además como parte de la recolección de información de los cultivos y antibiogramas se propuso recolectar datos sobre sensibilidad, sin embargo debido a que el reporte de antibióticos sensibles era inconstante, se omitió la recolección de la misma, pues en cada reporte no siempre figuraban los mismos antibióticos.



## CAPÍTULO VII

### 7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 7.1 CONCLUSIONES:

- La prevalencia de cepas productoras de betalactamasas reflejaron valores acordes a los datos de vigilancia internacional
- Dentro de la familia de enterobacterias *E. coli* presentó una mayor prevalencia seguido de *Klebsiella pneumoniae*
- El sexo en el que aisló mayor número de casos de cepas productoras de betalactamasas fue el sexo femenino
- Los servicios en los cuales se aislaron en mayor porcentaje cepas productoras de betalactamasas fueron: Emergencia, Clínica y Cirugía
- Antibióticos Betalactámicos presentaron una alta resistencia junto a las cefalosporinas incluso de 4ta generación como Cefepime
- Del grupo de inhibidores de Betalactamasa solo Piperacilina-Tazobactam mantuvo una resistencia baja
- Los carbapenems junto con Amikacina mantuvieron una resistencia baja.
  - Fosfomicina mantuvo una baja resistencia

#### 7.2 RECOMENDACIONES:

- Debido al gran número de cepas productoras de betalactamasas aisladas en salas de emergencia se debe tener especial cuidado durante la prescripción de antibióticos previo a la realización de cultivos y antibiogramas, especialmente Betalactámicos o Cefalosporinas.
- Nitrofurantoina se mantuvo activa frente a cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas pero se debe tener especial cuidado frente cepas *K. pneumoniae*
- Se debe considerar como opción terapéutica a Fosfomicina frente cepas *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasa
- El grupo de carbapenémicos y Amikacina siguen siendo los agentes más activos contra cepas productoras de betalactamasa.
- Es necesario realizar una estandarización para la identificación adecuada de los reportes de cultivos y antibiogramas, con nombres completos, número de historia clínica, cédula de identidad o pasaporte, y especificar de manera clara el tipo de muestra que se procesa, de tal manera que nos permita localizar al paciente y realizar un seguimiento adecuado.





## CAPITULO VIII

### 8 Referencias Bibliográficas

1. Laxminarayan R, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. The Lancet Infectious Diseases Commission [Internet]. 2015 [cited 21 June 2015];. Available from: [http://www.cddep.org/sites/default/files/antibioticresistance\\_8.pdf](http://www.cddep.org/sites/default/files/antibioticresistance_8.pdf)
2. Who.int. WHO | Antimicrobial resistance [Internet]. 2015 [cited 21 June 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
3. Penesyan A, Gillings M, Paulsen I. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities. *Molecules*. 2015;20(4):52865298. (23)
4. World Health Organization. WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2.Geneva: WHO; 2001. (1)
5. Who.int, (2015). *OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo.* [online] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/> [Accessed 5 Apr. 2015]. 2
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013.* <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=11> (accessed 31/03/2015). 3
7. Penesyan, A.; Gillings, M.; Paulsen, I.T. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities. *Molecules* 2015,20, 5286-5298 Briceño David Felipe, Correa Adriana, Valencia Carlos, Torres Julián Andrés, Pacheco Robinson, Montealegre María Camila et al . Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. *Biomédica* [serial on the Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Mar 30]



- ; 30( 3 ): 371-381. Available from:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572010000300010&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572010000300010&lng=en). 4
8. WHO i. Strengthen surveillance and laboratory capacity [Internet]. Who.int. 2015 [cited 7 June 2015]. Available from: [http://www.who.int/world-healthday/2011/presskit/whd2011\\_fs2\\_labcapa.pdf?ua=1](http://www.who.int/world-healthday/2011/presskit/whd2011_fs2_labcapa.pdf?ua=1). 5
  9. Guzmán-Blanco, M., Labarca, J., Villegas, M. and Gotuzzo, E. (2014). Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 18(4), pp.421-433. 6
  10. World Health Organization. ANTIMICROBIAL RESISTANCE, Global Report on Surveillance. WHO/CDS/CSR/DRS/2014.6.Geneva: WHO; 2014. 7
  11. Punset E. Por qué somos como somos. Madrid: Santillana Ediciones Generales, S.L.; 2011. 8
  12. Hogan. Bacteria [Internet]. Eoearth.org. 2015 [cited 19 May 2015]. Available from: [http://www.eoearth.org/view/article/150368/\\_10](http://www.eoearth.org/view/article/150368/_10)
  13. Prevention C. About Antimicrobial Resistance| Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2015 [cited 20 May 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> 10
  14. Fernández F. Resistencia bacteriana [Internet]. Bvs.sld.cu. 2003 [cited 20 May 2015]. Available from: [http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32\\_1\\_03/mil07103.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32_1_03/mil07103.htm) 11
  15. WHO. World Health Organization. Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. Día mundial de la Salud, 7 de abril del 2011. Disponible en: <http://www.who.int/world-health-day/2011/en/>
  16. Woodford N, Turton J, Livermore D. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiology Reviews. 2011;35(5):736-755. 15



17. Villegas Maria Virginia, Blanco Manuel Guzmán, Sifuentes-Osornio Jose, Rossi Flávia. Increasing prevalence of extended-spectrum-betalactamase among Gram-negative bacilli in Latin America: 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 May 30] ; 15( 1 ): 34-39. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702011000100007&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702011000100007&lng=en).  
<http://dx.doi.org/10.1590/S141386702011000100007>.
18. Paul J. Lukac, Robert A. Bonomo, and Latania K. Logan  
Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae in Children: Old Foe, Emerging Threat *Clinical Infectious Diseases* 2015 60: 1389-1397.
19. Cifuentes-D Marcela, Silva Francisco, García Patricia, Bello Helia, Briceno Isabel, Calvo-A Mario et al . Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Rev. chil. infectol.* [revista en la Internet]. 2014 Abr [citado 2015 Mayo 24] ; 31( 2 ): 123-130. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000200002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000200002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000200002>
20. Castanheira M, Farrell S, Deshpande L, Mendes R, Jones R. Prevalence of BLactamase-Encoding Genes among Enterobacteriaceae Bacteremia Isolates Collected in 26 U.S. Hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2013 [cited 22 June 2015];57(7):3012-3020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697373/>
21. Bush K, Jacoby G. Updated Functional Classification of B-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2009 [cited 22 June 2015];54(3):969-976. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825993/>



22. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2010;74(3):417-433.
23. Thenmozhi S, et a. Antibiotic Resistance Mechanism of ESBL Producing Enterobacteriaceae in Clinical Field: A Review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PURE & APPLIED BIOSCIENCE* [Internet]. 2014 [cited 22 June 2015];. Available from: <http://www.ijpab.com/form/2014%20Volume%202,%20issue%203/IJPAB-2014-2-3-207-226.pdf>
24. Öztürk H, Ozkirimli E, Özgür A. Classification of Beta-Lactamases and Penicillin Binding Proteins Using Ligand-Centric Network Models. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [cited 22 June 2015];10(2):e0117874. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331424/>
25. Thomson K. Extended-Spectrum-  $\beta$ -Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Issues. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2010 [cited 22 June 2015];48(4):1019-1025. Available from: <http://jcm.asm.org/content/48/4/1019.short>
26. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in gram negative bacteria. *Journal of Global Infectious Diseases* [Internet]. 2010 [cited 22 June 2015];2(3):263. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946684/>
27. Palzkill T. Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2012 [cited 22 June 2015];1277(1):91-104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970115/>
28. Kocaoglu O, Carlson E. Penicillin-Binding Protein Imaging Probes. *Current Protocols in Chemical Biology* [Internet]. 2009 [cited 22 June 2015];:239-250. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918497/>
29. 11. Fernandez L, Hancock R. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2012 [cited 22 June 2015];25(4):661-681. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485749/>



30. Nikaido H, Pagès J. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. FEMS Microbiology Reviews [Internet]. 2011 [cited 22 June 2015];36(2):340-363. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3546547/>
31. Laboratories I. Microbiology Guide to Interpreting Minimum Inhibitory Concentration [Internet]. Laboratories Inc. 2015 [cited 9 July 2015]. Available from: [http://www.idexx.co.uk/pdf/en\\_gb/smallanimal/reference-laboratories/testmenu/GuidetoInterpretingMICs.pdf](http://www.idexx.co.uk/pdf/en_gb/smallanimal/reference-laboratories/testmenu/GuidetoInterpretingMICs.pdf)
32. Giani T, Morosini M, D'Andrea M, García-Castillo M, Rossolini G, Cantón R. Assessment of the Phoenix™ automated system and EUCAST breakpoints for antimicrobial susceptibility testing against isolates expressing clinically relevant resistance mechanisms. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(11):E452-E458.
33. Michigan State U. Antimicrobial Susceptibility - Virtual Interactive Bacteriology Laboratory [Internet]. Learn.chm.msu.edu. 2010 [cited 9 July 2015]. Available from: <http://learn.chm.msu.edu/vibl/content/antimicrobial.html>
34. Picazo J. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad de antibióticos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2000 [cited 10 July 2015];. Available from: [http://coesantseimc.org/documents/M%C3%A9todosB%C3%A1sicos\\_SensibilidadAntib%C3%B3ticos.pdf](http://coesantseimc.org/documents/M%C3%A9todosB%C3%A1sicos_SensibilidadAntib%C3%B3ticos.pdf)
35. Ministerio de salud A. Manual de procedimientos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en bacterias aisladas de humanos [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2001 [cited 10 July 2015]. Available from: [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/gss/publications/documents/Argentina-Levell/Manual\\_procedimientos.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/gss/publications/documents/Argentina-Levell/Manual_procedimientos.pdf)



36. Martínez-Martínez L. El futuro de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2003 [cited 10 July 2015];21(Supl.2):64-71. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologiaclinica-28-articulo-el-futuro-las-pruebas-sensibilidad-13059088>
37. Felmingham D, Brown D. [Internet]. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 2012 [cited 10 July 2015]. Available from: [http://bsac.org.uk/wpcontent/uploads/2012/02/Chapter\\_10.pdf](http://bsac.org.uk/wpcontent/uploads/2012/02/Chapter_10.pdf)
38. B. BD Phoenix 100 - MAKOL [Internet]. MAKOL. 2015 [cited 10 July 2015]. Available from: <http://makolecuador.com/-microbiologia-automatizada/14-bdphoenix-100.html>
39. Kong, K.-F., Schnepf, L., & Mathee, K. (2010). Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 118(1), 1–36. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x>
40. Sharma, Meeta, Sati Pathak, and Preeti Srivastava. "Prevalence and Antibigram of Extended Spectrum B-Lactamase (ESBL) Producing Gram Negative Bacilli and Further Molecular Characterization of ESBL Producing Escherichia coli and Klebsiella Spp." *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 7.10 (2013): 2173–2177. *PMC*. Web. 28 Sept. 2016. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3843424/>
41. ALIPOURFARD, Iraj; NILI, Nilufar Yeasmin. Antibiograma de espectro extendido beta-lactamasa (BLEE) Escherichia coli productora y Klebsiella pneumoniae aisladas de muestras de hospital. *Bangladesh Journal of Medical Microbiology, [SI]*, v. 4, n. 1, p. 32-36, agosto de 2011. ISSN 2072-3105. Disponible en: <<http://www.banglajol.info/index.php/BJMM/article/view/8467/6298> >. Fecha de acceso 28 de Sep. de 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.3329/bjmm.v4i1.8467> .
42. Yadav K, Adhikari N, Khadka R, Pant A, Shah B. Multidrug resistant Enterobacteriaceae and extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing Escherichia coli: a cross-sectional study in National Kidney Center, Nepal. *Antimicrob Resist*



Infect Control. 2015;4(1):  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620628/>

43. Rodríguez-Avial C e. [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016 [cited 28 September 2016]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546462>
44. Kaase M, Szabados F, Anders A, Gatermann S. Fosfomycin Susceptibility in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae from Germany. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2014 [cited 9 October 2016];52(6):1893-1897. Available from: <http://jcm.asm.org/content/52/6/1893.full>
45. TITELMAN E, IVERSEN A, KAHLMETER G, GISKE C. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *APMIS* [Internet]. 2011 [cited 10 October 2016];119(12):853-863. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.16000463.2011.02766.x/abstract>



## CAPITULO IX

### 9 ANEXOS

#### 9.1 Anexo 1. Paneles sensibilidad Phoenix

PHOENIX GRAM NEGATIVO			
	ID/ AST		
PANELES	NMIC/ID-94	NMIC/ID-132	Urinario UNMIC/ID-67
Amikacina	8-32	8 - 32	8 - 32
amox clavulanico	4/2 16/8		4/2 - 16/8
ampicilina	4-16	4 - 16	4 - 16
Ampicillin/Sulbactam	-	1/0.5 - 16/8	
aztreonam	2-16	2 - 16	1 - 32
Cefazolin		2 - 16	
cefepime	1-16	1 - 16	
cefotaxime	-		
cefixime	-	-	0.5 - 2
cefoxitin	4-16	4 - 16	2 - 32
ceftazidime	1-16		1 - 32
ceftriaxona	1-32	2 - 32	1 - 32
cefuroxime	4-16		
cefalotina	4-16		1 - 32
ciprofloxacina	0.5-2	0.5 - 2	0.5 - 2
colistina	1-4		
ertapemen	0.25-4	0.5 - 8	
fosfomicina			16 - 128
gentamicina	2-8	2 - 8	2 - 8
imipenem	1-8	1 - 8	1 - 8
levofloxacina	1-4		
meropenem	1-8	1 - 8	
moxifloxacina		1 - 4	
Nalidixico			4 - 16
nitrofurantoina	16-64	16 - 64	32 - 128
Norfloxacina			0.5 - 8
pip tazobactam	4/4 64/4	2/4 - 64/4	
Tetracycline	-	2 - 8	
Ticarcilina			
Ticarcillin/Clavulanic Acid	-	8/2 - 64/2	
Tobramycin	-	2 - 8	
trim sulfa	1/19 4/76	0.5/9.5 - 2/38	0.5/9.5 - 2/38
tigecycline	1-4		
esbl	YES	YES	YES
cefotaxime/ a clavulanico (B)	<9		
ceftazidime/ a clavulanico (B)	<9		
cefpodoxime proxetil (ESBL)	<9		

#### 9.2 Anexo 2. Lista de Enterobacterias

ENTEROBACTERIAS	
MICROORGANISMO	CODIGO
ESCHERICHIA coli	ECO
ENTEROBACTER CLOACAE	ECL
ENTEROBACTER aerogenes	EAE
ENTEROBACTER SPP..	EN
KLEBSIELLA pneumoniae	KPN
KLEBSIELLA SPP.	KL
KLEBSIELLA OXYTOCA	KOX
MORGANELLA MORGANII	MMO
PROTEUS MIRABILIS	PMI
PROTEUS SPP.	PR





OTRAS ENTEROBACTERIAS.	OTR
------------------------	-----

### 9.3 Anexo 3. Códigos de medicamentos

CODIGOS DE MEDICAMENTOS	
MEDICAMENTO	CODIGO
AMIKACINA	MEDC1
AMOXICILINA	MEDC2
AMOXICILINA + AC. CLAVULANICO	MEDC3
AMPICILINA	MEDC4
AMPICILINA + SULBACTAM	MEDC5
AZITROMICINA	MEDC6
PENICILINA	MEDC7
CEFALEXINA	MEDC8
CEFAZOLINA	MEDC9
CEFOTAXIMA	MEDC10
CEFTAZIDIMA	MEDC11
CEFTRIAXONA	MEDC12
CEFUROXIMA	MEDC13
CIPROFLOXACINO	MEDC14
CLARITROMICINA	MEDC15
CLINDAMICINA	MEDC16
CLORANFENICOL	MEDC17
DICLOXACILINA	MEDC18
DOXICICLINA	MEDC19
ERITROMICINA	MEDC20
GENTAMICINA	MEDC21
ISONIAZIDA	MEDC22
LEVOFLOXACINO	MEDC23
MEROPENEM	MEDC24
MOXIFLOXACINO	MEDC25
NITROFURANTOINA	MEDC26
OXACILINA	MEDC27
PIPERACILINA + TAZOBACTAM	MEDC28
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	MEDC29
TETRACICLINA	MEDC30



## 9.4 Anexo 4. Formulario



UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA

Frecuencia de resistencia microbiana por  $\beta$ -lactamasas en Enterobacterias en pacientes hospitalizados en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca-Ecuador. 2014 –2015

NOMBRE DEL PACIENTE	SEXO	MES	Nº HC	FORMULARIO Nº:

$\beta$ -lactamasa	
SI	NO

AREA HOSPITALARIA	
Emergencia	
Ginecología	
Clínica Hombres	
Clínica mujeres	
Infectología	
UCI	
Pediatría	
Cirugía	


TIPO DE MUESTRA	
Sangre	
Tejidos blandos	
Secreciones respiratorias	
Orina	

GERMEN AISLADO	
ESCHERICHIA coli	
ENTEROBACTER CLOACAE	
ENTEROBACTER aerogenes	
ENTEROBACTER SPP..	
KLEBSIELLA pneumoniae	
KLEBSIELLA SPP.	
KLEBSIELLA OXYTOCA	
MORGANELLA MORGANII	
PROTEUS MIRABILIS	
PROTEUS SPP.	
OTRAS ENTEROBACTERIAS.	

ATB/PRESCRIPCIÓN	S	R	ATB/PRESCRIPCIÓN	S	R
AMPICILINA + SULBACTAM			DICLOXACILINA		
AZITROMICINA			DOXICICLINA		
PENICILINA			ERITROMICINA		
CEFALEXINA			GENTAMICINA		
CEFAZOLINA			ISONIAZIDA		
CEFOTAXIMA			LEVOFLOXACINO		
CEFTAZIDIMA			MEROPENEM		
CEFTRIAXONA			MOXIFLOXACINO		
CEFUROXIMA			NITROFURANTOINA		
CIPROFLOXACINO			OXACILINA		
CLARITROMICINA			PIPERACILINA + TAZOBACTAM		
CLINDAMICINA			SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA		
CLORANFENICOL			TETRACICLINA		



## 9.5 Anexo 5. Autorización

**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ESCUELA DE MEDICINA**

Oficio no. 233-DEM-15  
Cuenca, julio 21 de 2015


Doctor  
Javier Peralta L.  
Coordinador de Docencia e Investigación del Hospital "Vicente Corral Moscoso"  
Ciudad

De mi consideración:


Me permito mediante la presente solicitar a usted, la autorización correspondiente para que el estudiante de la carrera de Medicina, señor Iván Marcelo Bueno Quizhpi, pueda acceder al departamento de Estadística del Hospital, con el fin de revisar las historias clínicas que servirá para el desarrollo de su protocolo de tesis, cuyo tema es: "Prevalencia de resistencia antimicrobiana por betalactamasas en enterobacterias en pacientes hospitalizados del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca – Ecuador, durante el periodo comprendido entre julio 2014 a julio 2015" y que está dirigido por el Dr. Javier Ochoa, docente de la Facultad.

Agradezco su atención, esperando contar con su autorización para esta investigación que forma parte de la preparación académica de los estudiantes de la carrera.


Atentamente,




Dra. Vilma Bojorque Iñiguez  
Directora de la Carrera de Medicina



HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO  
DR. THELMO TAPIA PEÑA  
TRAUMATOLOGO  
REG. L. F. 38 N: 115



Av. El Paraíso 3-52 teléfono: 593-7- 4051155 / 4051000 ext. 3111 Fax: 4051157  
casilla 01-01-1891 E-mail: [demed@ucuenca.edu.ec](mailto:demed@ucuenca.edu.ec)  
Cuenca - Ecuador

  
UNIVERSIDAD DE CUENCA



## 9.6 Anexo 6. Distribución por servicio de cultivos

Distribución por servicio de cultivos realizados en el HVCM. Cuenca. Julio 2014-Julio 2015.

n=4638		
SERVICIO	TOTAL CULIVOS	%
EMERGENCIA	2081	44,87
CLÍNICA	1175	25,33
PEDIATRÍA	546	11,77
CIRUGÍA	375	8,09
UCI	232	5,00
GINECOLOGÍA	229	4,94
TOTAL	4638	100,00

Fuente: base de datos Investigador

Autor: Marcelo Bueno

## 9.7 Anexo 7. Prevalencia de Enterobacterias

n=1144

Prevalencia de Enterobacterias, HVCM. Cuenca. Julio 2014-Julio 2015

GERMEN	N	%
E. COLI	747	65,30
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	177	15,47
OTRAS. ENTERO	65	5,68
PROTEUS	51	4,46
MIRABILIS	46	4,02
E. CLOACAE	27	2,36
KLEBSIELLA OXYTOCA	15	1,31
E. AEROGENES	10	0,87
PROTEUS SPP.	5	0,44
MORGANELLA MORGANII	1	0,09
KLEBSIELLA SPP.	0	0,00
ENTEROBACTER SPP.	1144	100,00
TOTAL		

Fuente: base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno



## 9.8 Anexo 8. Resistencia antimicrobianos E. aerogenes

Resistencia antimicrobiana en cepas de E. aerogenes productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a orina (izquierda) y Sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias (derecha), HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=4				n=7			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%	ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	4	4	100,00	AMOXICILINA-AC. CLAVULÁNICO	1	1	100,00
AMPICILINA	4	4	100,00	AMPICILINA	7	7	100,00
AMPICILINA-SULBACTAM	1	1	100,00	AMPICILINA-SULBACTAM	6	6	100,00
AZTREONAM	3	3	100,00	CEFAZOLINA	6	6	100,00
CEFAZOLINA	1	1	100,00	LEVOFLOXACINO	1	1	100,00
CEFEPIMA	1	1	100,00	CEFTRIAXONA	7	5	71,43
CEFTRIAXONA	3	3	100,00	GENTAMICINA	7	4	57,14
CIPROFLOXACINA	4	4	100,00	CIPROFLOXACINA	7	3	42,86
GENTAMICINA	3	3	100,00	TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	7	3	42,86
LEVOFLOXACINO	2	2	100,00	CEFEPIMA	6	2	33,33
NITROFURANTOÍNA	2	2	100,00	AZTREONAM	4	1	25,00
NORFLOXACINO	2	2	100,00	PIPERACILINA-TAZOBACTAM	7	1	14,29
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	4	4	100,00	AMIKACINA	7	0	0,00
AMIKACINA	2	0	0,00	ERTAPENEM	5	0	0,00
ERTAPENEM	1	0	0,00	IMIPENEM	7	0	0,00
IMIPENEM	2	0	0,00	MEROPENEM	7	0	0,00
MEROPENEM	1	0	0,00				
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	1	0	0,00				

Fuente: base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno



## 9.9 Anexo 9. Resistencia antimicrobianos E. cloacae

Resistencia antimicrobiana en cepas de E. cloacae productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a orina (arriba) y Sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias (abajo), HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=6			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	5	5	100,00
AMPICILINA	6	6	100,00
CEFEPIMA	1	1	100,00
AZTREONAM	7	5	71,43
CEFTRIAXONA	6	4	66,67
CIPROFLOXACINA	6	4	66,67
NORFLOXACINO	6	4	66,67
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	6	4	66,67
GENTAMICINA	6	3	50,00
NITROFURANTOÍNA	6	2	33,33
AMIKACINA	5	0	0,00
FOSFOMICINA	2	0	0,00
IMIPENEM	6	0	0,00

n=32			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMPICILINA	32	32	100,00
AMPICILINA-SULBACTAM	32	32	100,00
CEFAZOLINA	32	32	100,00
CEFTRIAXONA	32	17	53,13
AZTREONAM	19	9	47,37
CIPROFLOXACINA	32	8	25,00
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	32	8	25,00
CEFEPIMA	32	7	21,88
GENTAMICINA	32	7	21,88
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	32	4	12,50
ERTAPENEM	27	3	11,11
AMIKACINA	32	1	3,13
IMIPENEM	32	0	0,00
MEROPENEM	32	0	0,00

Fuente: base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno



## 9.10 Anexo 10. Resistencia antimicrobianos K. oxytoca

Resistencia antimicrobiana en cepas de E. clacae productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a orina (arriba) y Sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias (abajo), HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=2

ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	2	2	100,00
AMPICILINA	2	2	100,00
AZTREONAM	2	2	100,00
CEFTRIAXONA	2	2	100,00
AMIKACINA	2	1	50,00
CIPROFLOXACINA	2	1	50,00
GENTAMICINA	2	1	50,00
NITROFURANTOÍNA	2	1	50,00
NORFLOXACINO	2	1	50,00
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	2	1	50,00
ERTAPENEM	1	0	0,00
IMIPENEM	2	0	0,00
MEROPENEM	1	0	0,00

n=6

ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMPICILINA	6	6	100,00
AMPICILINA-SULBACTAM	6	6	100,00
AZTREONAM	2	2	100,00
CEFAZOLINA	6	6	100,00
CEFEPIMA	6	6	100,00
CEFTRIAXONA	6	6	100,00
GENTAMICINA	5	5	100,00
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL	5	5	100,00
CIPROFLOXACINA	6	5	83,33
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	6	2	33,33
AMIKACINA	5	0	0,00
ERTAPENEM	4	0	0,00
IMIPENEM	5	0	0,00
MEROPENEM	5	0	0,00

Fuente: base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno



## 9.11 Anexo 11. Resistencia antimicrobianos de otras Enterobacterias

Resistencia antimicrobiana en cepas de otras Enterobacterias productoras de betalactamasas en muestras correspondientes a orina (arriba) y Sangre, tejidos blandos y secreciones respiratorias (abajo), HVCN. Cuenca. Julio 2014-julio 2015.

n=2			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMOXICILINA- ACIDO CLAVULÁNICO	2	2	100,00
AMPICILINA	2	2	100,00
AZTREONAM	1	1	100,00
CEFTRIAXONA	1	1	100,00
CIPROFLOXACINA	1	1	100,00
GENTAMICINA	2	2	100,00
NITROFURANTOÍNA	1	1	100,00
NORFLOXACINO	1	1	100,00
TRIMETOPRIMA- SULFAMETOXAZOL	2	1	50,00
AMIKACINA	1	0	0,00
IMIPENEM	1	0	0,00

n=27			
ATB	PROBADOS	RESISTENCIA	%
AMPICILINA	25	25	100,00
AMPICILINA- SULBACTAM	25	25	100,00
CEFAZOLINA	25	25	100,00
CEFTRIAXONA	30	18	60,00
GENTAMICINA	24	14	58,33
AZTREONAM	19	11	57,89
CEFEPIMA	27	13	48,15
CIPROFLOXACINA	32	14	43,75
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	26	11	42,31
TRIMETOPRIMA- SULFAMETOXAZOL	28	8	28,57
AMIKACINA	27	0	0,00
CEFOTAXIMA	0	0	0,00
ERTAPENEM	19	0	0,00
IMIPENEM	25	0	0,00
MEROPENEM	24	0	0,00
NORFLOXACINO	1	0	0,00

Fuente: base de datos investigador

Autor: Marcelo Bueno